



**PCT**  
WELTORGANISATION  
Internu  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHUNG  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

WO 9604271a1

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 403/04, 413/04, 417/04, 498/04, 513/04, A61K 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/04271</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Februar 1996 (15.02.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02983 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juli 1995 (27.07.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 27 838.1 5. August 1994 (05.08.94) DE (71) Anmelder: DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE). (72) Erfinder: HIMMELSBACH, Frank; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). PIEPER, Helmut; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). AUSTEL, Volchard; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). LINZ, Günter; Erlenweg 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). GUTH, Brian; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE). WEISENBERGER, Johannes; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SK, TJ, TT, UA, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ, UG).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: CONDENSED AZEPINE DERIVATIVES, DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND METHODS FOR PREPARING THEM</p>		
<p>(54) Bezeichnung: KONDENSIERTE AZEPINDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention pertains to condensed azepine derivatives of the general formula (I), in which A, B, R<sup>1</sup> to R<sup>9</sup> and X<sup>1</sup> to X<sup>3</sup> are as defined in claim 1, their tautomers, their stereoisomers, including mixtures thereof, and their salts, especially their physiologically tolerated salts with inorganic or organic acids or bases, having valuable pharmacological properties, preferably aggregation-inhibiting effects. The invention also pertains to drugs containing these compounds, to their use and to methods for preparing them.</p> <div data-bbox="538 763 890 908"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft kondensierte Azepinderivate der allgemeinen Formel (I), in der A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>3</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.</p>		

Best Available Copy

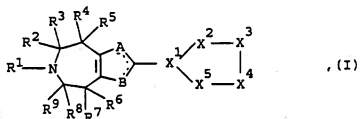
# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Kondensierte Azepinderivate, diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft kondensierte Azepinderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-,

- 2 -

Aryl- oder Heteroarylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Amidinogruppe,

eine Carbonylgruppe, die durch ein Wasserstoffatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy-, Arylalkoxy-, Allyloxy- oder  $R^{10}\text{-CO-O-(R}^{11}\text{CR}^{12})\text{-O-}$  Gruppe substituiert ist, wobei

$R^{10}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

$R^2$  bis  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppen oder

$R^2$  und  $R^4$  zusammen und/oder  $R^6$  und  $R^8$  zusammen jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine  $\text{-CR}^{13}\text{-CR}^{14}\text{-}$ ,  $\text{-N=CR}^{15}\text{-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-N=}$ ,  $\text{=CR}^{15}\text{-}$  oder  $\text{-NR}^{16}\text{-}$  Gruppe, wobei

$R^{13}$  und  $R^{14}$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylcarbonylaminogruppen,

$R^{15}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe und

$R^{16}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellen,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> und X<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -CR<sup>17</sup>=, -O-, -S-, -N=, -NR<sup>18</sup>-, -CO- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sup>19</sup>-Gruppe ersetzt sein kann, oder in der eine Ethylengruppe durch eine -CO-NR<sup>20</sup>- oder -NR<sup>20</sup>-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R<sup>19</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe und

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, in denen eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an ein Wasserstoffatom auch an den Rest Y<sup>2</sup> gebunden sein kann, sofern dieser nicht eine Bindung bedeutet oder nicht mit einem Heteroatom oder einer Carbonylgruppe an den Rest Y<sup>1</sup> anschließt, wobei die vorstehend erwähnten he-

terocyclischen Gruppen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Piperazinyengruppe, in der jeweils eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder, wenn Y<sup>2</sup> eine cyclische Iminogruppe darstellt, auch eine Carbonylalkylengruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Carbonylgruppe jeweils an das Stickstoffatom der cyclischen Iminogruppe der Gruppe Y<sup>2</sup> gebunden ist,

Y<sup>2</sup> eine Bindung,

eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinyngruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R<sup>21</sup> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-,

Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom, welches mit einem Kohlenstoffatom des Restes Y<sup>1</sup> verknüpft ist, ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenteil, wobei R<sup>21</sup> wie vorstehend definiert ist,

oder auch eine über den Rest W mit dem Rest Y<sup>1</sup> verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NR<sup>19</sup>-, -NR<sup>20</sup>-CO- oder -CO-NR<sup>20</sup>-Gruppe darstellt, wobei R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> wie eingangs definiert sind und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch eine -HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen

- 6 -

Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und  $R^{21}$  wie vorstehend definiert ist, und

$Y^3$  eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine  $R^{22}O$ -Gruppe substituiert ist, wobei

$R^{22}$  eine Cycloalkyl- oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, in denen jeweils die Cycloalkylgruppe durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe, durch eine Alkylgruppe und durch 1 bis 3 Methylgruppen substituiert und zusätzlich eine Methylengruppe in einem 4 bis 8-gliedrigen Cycloalkylteil durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkyliminogruppe ersetzt sein kann, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkylphosphono-,  $O,O'$ -Dialkylphosphono-, Tetrazol-5-yl- oder  $R^{23}CO-O-CHR^{24}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei

$R^{23}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$R^{24}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der andere der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $-CR^{17}=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$ ,  $-NR^{18}-$ ,  $-CO-$  oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe, wobei  $R^{17}$  und  $R^{18}$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe bedeuten, daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens einem der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  ein Kohlenstoffatom ist,



- 7 -

maximal einer der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  eine -O-, -S- oder -NR<sup>18</sup>-Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine -CR<sup>13</sup>=CR<sup>14</sup>-Gruppe darstellt, -X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>- oder -X<sup>1</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>4</sup>- keine >N-CO-N(Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>)-Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest Y<sup>3</sup> und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch R<sup>25</sup> monosubstituiert, durch R<sup>26</sup> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sup>25</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>26</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R<sup>25</sup> eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

R<sup>26</sup> eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste R<sup>26</sup> sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylenedioxygruppe darstellen können.

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylanteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch  $R^{25}$  monosubstituiert, durch  $R^{26}$  mono- oder disubstituiert oder durch  $R^{25}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R^{26}$  monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei  $-CH=N$ -Gruppen jeweils durch eine  $-CO-NR^{20}$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei  $R^{20}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und zusätzlich die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können, zu verstehen ist,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylanteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Arylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Amidinogruppe,

eine Carbonylgruppe, die durch ein Wasserstoffatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Allyl-, Alkoxy-, Arylmethoxy- oder  $R^{10}$ -CO-O-( $R^{11}CR^{12}$ )-O-Gruppe substituiert ist, wobei

$R^{10}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom darstellen,

$R^2$  bis  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl- oder Arylalkylgruppen oder

$R^2$  und  $R^4$  zusammen und/oder  $R^6$  und  $R^8$  zusammen jeweils weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine - $CR^{13}=CR^{14}$ -, -O-, -S-, -N=, - $CR^{15}$ - oder - $NR^{16}$ -Gruppe, wobei

$R^{13}$  und  $R^{14}$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylcarbonylaminogruppen,

$R^{15}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe und

- 10 -

R<sup>16</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellen,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> und X<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -CR<sup>17</sup>=, -O-, -S-, -N=, -NR<sup>18</sup>-, -CO- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N<-Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sup>19</sup>-Gruppe ersetzt sein kann, oder in der eine Ethylengruppe durch eine -CO-NR<sup>20</sup>- oder -NR<sup>20</sup>-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R<sup>19</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe und

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, in denen eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein können, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Gruppen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Piperazinyengruppe, in der jeweils eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder, wenn Y<sup>2</sup> eine cyclische Iminogruppe darstellt, auch eine Carbonylalkylengruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Carbonylgruppe jeweils an das Stickstoffatom der cyclischen Iminogruppe der Gruppe Y<sup>2</sup> gebunden ist,

Y<sup>2</sup> eine Bindung,

eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino- oder Arylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R<sup>21</sup> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom, welches mit einem Kohlenstoffatom des Restes Y<sup>1</sup> verknüpft ist, ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino- oder Arylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenteil, wobei R<sup>21</sup> wie vorstehend definiert ist,

oder auch eine über den Rest W mit dem Rest Y<sup>1</sup> verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NR<sup>19</sup>-, -NR<sup>20</sup>-CO- oder -CO-NR<sup>20</sup>-Gruppe darstellt, wobei R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> wie eingangs definiert sind und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino- oder Arylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine -HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R<sup>21</sup> wie vorstehend definiert ist, und

Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Aryl-

- 13 -

alkoxygruppe oder durch eine  $R^{22}O$ -Gruppe substituiert ist, wobei

$R^{22}$  eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, in denen jeweils die Cycloalkylgruppe durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe, durch eine Alkylgruppe und durch 1 bis 3 Methylgruppen substituiert und zusätzlich eine Methylengruppe in einem 4 bis 7-gliedrigen Cycloalkylteil durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkyliminogruppe ersetzt sein kann, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 11 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

eine Phosphono-, O-Alkylphosphono-, O,O'-Dialkylphosphono-, Tetrazol-5-yl- oder  $R^{23}CO-O-CHR^{24}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei

$R^{23}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$R^{24}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der andere der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $-CR^{17}=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$ ,  $-NR^{18}-$ ,  $-CO-$  oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe, wobei  $R^{17}$  und  $R^{18}$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe bedeuten, daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens einem der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  eine  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{18}-$  Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine  $-CR^{13}=CR^{14}$ -Gruppe darstellt,  $-X^1-X^2-X^3$ - oder  $-X^1-X^5-X^4-$  keine  $>N-CO-N(Y^1-Y^2-Y^3)$ -Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest  $Y^3$  und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch R<sup>25</sup> monosubstituiert, durch R<sup>26</sup> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sup>25</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>26</sup> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R<sup>25</sup> eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Di-alkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfanyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppe und

R<sup>26</sup> eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste R<sup>26</sup> sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch R<sup>25</sup> monosubstituiert, durch R<sup>26</sup> mono- oder disubstituiert oder durch R<sup>25</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>26</sup> monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde,,

die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist.

insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen



- 15 -

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Arylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch ein Wasserstoffatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy-, Arylmethoxy- oder R<sup>10</sup>-CO-O-(R<sup>11</sup>CR<sup>12</sup>)-O-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sup>10</sup> eine Alkylgruppe,

R<sup>11</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sup>2</sup> bis R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl- oder Arylalkylgruppen oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> zusammen und/oder R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> zusammen jeweils weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -O-, -S-, -N=, =CR<sup>15</sup>- oder -NR<sup>16</sup>-Gruppe oder einer der Reste A oder B auch eine -CR<sup>13</sup>=CR<sup>14</sup>-Gruppe, wobei

einer der Reste R<sup>13</sup> oder R<sup>14</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylcarbonaminogruppen und

der andere der Reste R<sup>13</sup> oder R<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>15</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe und

R<sup>16</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylalkylgruppe darstellen,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> und X<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, eine -CR<sup>17</sup>=, -O-, -S-, -N=, -NR<sup>18</sup>-, -CO- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine Alkylengruppe,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder, wenn Y<sup>2</sup> eine cyclische Iminogruppe darstellt, auch eine Carbonylalkylengruppe, wobei die Carbonylgruppe jeweils an das

Stickstoffatom der cyclischen Iminogruppe der Gruppe  $Y^2$  gefunden ist,

$Y^2$  eine Bindung,

eine Alkylengruppe, die durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Amino-, Aryl-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  $HNR^{21}$ - oder N-(Alkyl)- $NR^{21}$ -Gruppe substituiert sein kann, wobei

$R^{21}$  eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine  $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom, welches mit einem Kohlenstoffatom des Restes  $Y^1$  verknüpft ist, ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil,

oder auch eine über den Rest W mit dem Rest  $Y^1$  verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine

Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NR<sup>20</sup>-CO- oder -CO-NR<sup>20</sup>-Gruppe darstellt, wobei

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Amino-, Aryl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, -HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R<sup>21</sup> wie vorstehend definiert ist, und

Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Arylalkoxy- oder R<sup>22</sup>O-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sup>22</sup> eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil darstellt,

eine Phosphono-, O-Alkylphosphono- oder R<sup>23</sup>-O-CHR<sup>24</sup>-O-CO-Gruppe darstellen, wobei

R<sup>23</sup> eine Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und

R<sup>24</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der andere der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine -CR<sup>17</sup>=, -O-, -S-, =N-, -NR<sup>18</sup>- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe bedeuten, wobei R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens zwei der Reste X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste X<sup>2</sup> bis X<sup>5</sup> eine -O-, -S- oder -NR<sup>18</sup>-Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine -CR<sup>13</sup>=CR<sup>14</sup>-Gruppe darstellt, -X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>- oder -X<sup>1</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>4</sup>- keine >N-CO-N(Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>)-Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest  $Y^3$  und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch  $R^{25}$  monosubstituiert, durch  $R^{26}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R^{25}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R^{26}$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R^{25}$  eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppe und

$R^{26}$  eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen, wobei zwei Reste  $R^{26}$  sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch  $R^{25}$  monosubstituiert, durch  $R^{26}$  mono- oder disubstituiert oder durch  $R^{25}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R^{26}$  monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkyl- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Cycloalkylteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclopropylmethyl- oder Benzylgruppe,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> bis R<sup>9</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen,

A eine -N= oder -CH=CR<sup>14</sup>-Gruppe, wobei

R<sup>14</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen darstellt,

B eine -O-, -S-, -CH- oder -NR<sup>16</sup>-Gruppe, wobei

R<sup>16</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> und X<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, eine -CR<sup>17</sup>=, -O-, -S-, -N=, -CO- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, wobei

- 21 -

$\gamma^1$  eine gegebenenfalls durch ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe oder eine Cyclohexylengruppe,

$\gamma^2$  eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom mit  $\gamma^1$  verknüpft ist, und

$\gamma^3$  eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist, darstellen,

und der andere der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $-CR^{17}=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$ ,  $-NR^{18}-$  oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe, wobei  $R^{17}$  und  $R^{18}$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe bedeuten, daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens zwei der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste  $X^2$  bis  $X^5$  eine  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{18}$ -Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine  $-CH=CR^{14}$ -Gruppe darstellt,  $-X^1-X^2-X^3-$  oder  $-X^1-X^5-X^4-$  keine  $>N-CO-N(\gamma^1-\gamma^2-\gamma^3)$ -Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest  $\gamma^3$  und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Benzylgruppe,

- 22 -

R<sup>2</sup> bis R<sup>9</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

A eine -N= oder -CH=CH-Gruppe,

B eine -O-, -S- oder =CH-Gruppe,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> eine -O-, -S-, -N= oder -CO-Gruppe,

X<sup>3</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine Phenylen- oder Cyclohexylengruppe,

Y<sup>2</sup> eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxy-  
gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, darstel-  
len,

X<sup>4</sup> eine -O-, -S-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -N=, -CH= oder -CH<sub>2</sub>-Gruppe und

X<sup>5</sup> eine -CH=, -O-, -S-, -N= oder -CH<sub>2</sub>-Gruppe bedeuten,

das im Ring befindliche Atom von mindestens zwei der Reste X<sup>1</sup>  
bis X<sup>5</sup> ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste X<sup>2</sup> bis X<sup>5</sup> eine -O-, -S-, -NH- oder  
-NCH<sub>3</sub>-Gruppe darstellt und,

falls A eine -CH=CH-Gruppe darstellt, -X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>- keine  
>N-CO-N(Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>)-Gruppe darstellt,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest Y<sup>3</sup> und dem Stick-  
stoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

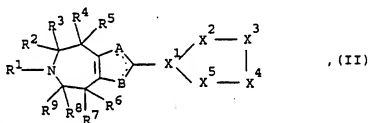
deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.



Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  wie eingangs definiert ist und  $Y^3$  eine Carboxylgruppe darstellt oder  $Y^3$  wie eingangs definiert ist und  $R^1$  ein Wasserstoffatom darstellt :

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B,  $R^1$  bis  $R^9$  und  $X^1$  bis  $X^5$  mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß  $Y^3$  wie eingangs definiert ist und  $R^1$  einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Imidogruppe oder

$R^1$  wie eingangs definiert ist und  $Y^3$  eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  wie eingangs definiert ist und  $Y^3$  eine Carboxylgruppe darstellt oder  $Y^3$  wie eingangs definiert ist und  $R^1$  ein Wasserstoffatom darstellt.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxylgruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester, Iminoester, Amidine oder Anhydride, oder die Nitrilgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe sowie

funktionelle Derivate der Iminogruppe wie deren Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylderivate mittels Hydrolyse und

Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzyl-derivate mittels Hydrogenolyse in die entsprechenden Iminoverbindungen übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemische oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-Acylamino- oder N-Acyliminogruppen wie eine N-Trifluoracetyliminogruppe in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden. Außerdem können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen bei der Behandlung mit einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxgruppe übergeführt werden.

Bedeutet  $Y^3$  in einer Verbindung der Formel II eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwe-

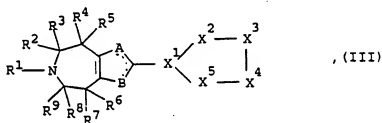
felsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxylgruppe übergeführt werden.

Bedeutet Y<sup>3</sup> und/oder R<sup>1</sup> in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden. Bei den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-tert. Butyloxycarbonylamino- oder N-tert. Butyloxycarbonyliminogruppen in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden.

Bedeutet Y<sup>3</sup> und/oder R<sup>1</sup> in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe in eine Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe in eine Hydroxygruppe und eine N-Benzylamino-, N-Benzylimino-, N-Benzyloxycarbonylamino- oder N-Benzyloxycarbonyliminogruppe in eine entsprechende Amino- oder Iminogruppe übergeführt werden.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist und/oder einer der Reste X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> oder X<sup>5</sup> eine -NR<sup>18</sup>-Gruppe, in der R<sup>18</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellt, bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom und/oder mindestens einer der Reste X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> oder X<sup>5</sup> eine -NH-Gruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>a</sup> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R<sup>1</sup> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

Z<sup>1</sup> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder

Z<sup>1</sup> zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R<sup>a</sup> ein Sauerstoffatom bedeuten.

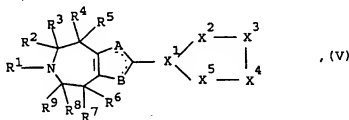
Die Alkylierung mit einer Verbindung der Formel IV, in der Z<sup>1</sup> eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenen-

falls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Die reduktive Alkylierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel IV wird in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R<sup>22</sup>O-Gruppe substituiert ist, wobei R<sup>22</sup> wie eingangs definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß Y<sup>3</sup> eine Carboxylgruppe darstellt, oder deren Ester

- 28 -

mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



, (VI)

in der

$\text{R}^b$  die für  $\text{R}^{22}$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt sowie eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe, in welcher der Arylteil wie eingangs erwähnt definiert ist und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, darstellt.

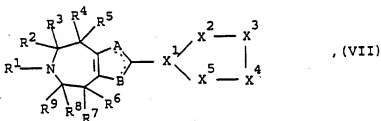
Die Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel V wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol der allgemeinen Formel VI gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechende Alkoxy-carbonylverbindung der allgemeinen Formel V mit einem Alkohol der allgemeinen Formel VI wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und

150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe darstellt, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe, in der der Arylteil wie eingangs erwähnt definiert ist und der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, durch eine R<sup>22</sup>O- oder R<sup>23</sup>CO-O-CHR<sup>24</sup>-O-Gruppe substituiert ist, wobei R<sup>22</sup> bis R<sup>24</sup> wie eingangs definiert sind:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß Y<sup>3</sup> eine Carboxylgruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

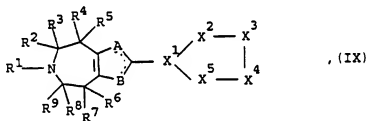
R<sup>b</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Arylalkylgruppe, in der der Arylteil wie eingangs erwähnt definiert ist und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine R<sup>22</sup>- oder R<sup>23</sup>CO-O-CHR<sup>24</sup>-Gruppe, wobei R<sup>22</sup> bis R<sup>24</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z<sup>2</sup> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonsäureestergruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeuten.

- 30 -

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumjodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X<sup>1</sup> ein Stickstoffatom, X<sup>2</sup> eine Carbonylgruppe, X<sup>3</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, X<sup>4</sup> und X<sup>5</sup> jeweils eine -R<sup>17</sup>CH- Gruppe darstellen:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> wie eingangs definiert sind, X<sup>1</sup> ein Stickstoffatom, X<sup>2</sup> eine Carbonylgruppe, X<sup>3</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, X<sup>4</sup> und X<sup>5</sup> jeweils eine -R<sup>17</sup>C= Gruppe darstellen.

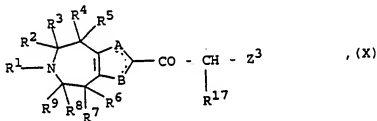
Die Hydrierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Essigsäure, Essigester, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin, Platindioxid, Rhodium oder Palladium/-Kohle gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperatu-



ren zwischen 20 und 80°C, durchgeführt. Hierbei können gegebenenfalls in einer Verbindung der allgemeinen Formel IX vorhandene gegebenenfalls substituierte Alkenylengruppen in gegebenenfalls substituierte Alkylengruppen übergeführt werden.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X<sup>1</sup> eine >C= Gruppe, X<sup>2</sup> ein Stickstoffatom, X<sup>3</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< Gruppe, X<sup>4</sup> ein Schwefelatom und X<sup>5</sup> eine -CR<sup>17</sup>= Gruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und R<sup>17</sup> wie eingangs definiert sind und Z<sup>3</sup> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonsäureestergruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Y<sup>1</sup> bis Y<sup>3</sup> wie eingangs definiert sind.

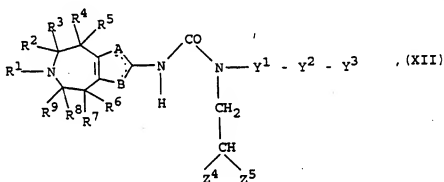
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Aceton, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumamid oder Natriumhydrid bei Temperaturen zwischen 50 und 250°C,

- 32 -

vorzugsweise jedoch bei der Siedtemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $X^1$  ein Stickstoffatom,  $X^2$  eine Carbonylgruppe,  $X^3$  eine  $Y^3-Y^2-Y^1-N<$  Gruppe,  $X^4$  und  $X^5$  jeweils eine  $-CR^{17}=$  Gruppe darstellen:

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B,  $R^1$  bis  $R^9$ ,  $Y^1$  bis  $Y^3$  und  $R^{17}$  wie eingangs definiert sind und

$Z^4$  und  $Z^5$ , die gleich oder verschieden sein können, nukleophile Austrittsgruppen wie Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomem oder

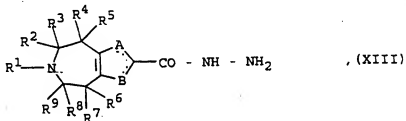
$Z^4$  und  $Z^5$  zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomem bedeuten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Aceton, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und gegebenenfalls in Gegenwart eines Salzes mit einer tertiären organischen Base wie Pyridin-hydrochlorid oder ohne Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 200°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $X^1$  eine  $>C=$  Gruppe,  $X^2$  ein Sauerstoffatom,  $X^3$  eine

$\gamma^3$ - $\gamma^2$ - $\gamma^1$ -C< Gruppe,  $X^4$  und  $X^5$  jeweils ein Stickstoffatom darstellen:

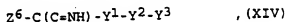
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und  $R^1$  bis  $R^9$  wie eingangs definiert sind,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\gamma^1$  bis  $\gamma^3$  wie eingangs definiert sind und

$Z^6$  eine nukleophile Austrittsgruppen wie eine Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Aceton, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei erhöhten Temperaturen, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 50 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino-, Imino- oder Amidinogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgrup-

pen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe,

als Schutzrest für eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Amidinogruppe die Benzyloxycarbonylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, für die Iminogruppe zusätzlich die Methylgruppe und für die Aminogruppe die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palla-

dium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure oder Methanol bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung einer Methylgruppe von einer Methyliminogruppe erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Chlorameisensäure-1-chloralkylestern wie Chlorameisensäure-1-chlorethylester vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Toluol oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und nachfolgender Behandlung mit einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Alkohols.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumjodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethylmethyleketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumjodid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus

einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthyl-oxy-carbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxyl-, Sulfo-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen kondensierten Azepinderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von  $^3\text{H}$ -BIBU 52 an Humanthrombozyten:

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit  $^3\text{H}$ -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxy)methyl]-2-pyrrolidinon[3- $^3\text{H}$ -4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-4,214.245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der  $^3\text{H}$ -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei  $170 \times g$  zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1:10 verdünnt. 750  $\mu\text{l}$  werden mit 50  $\mu\text{l}$  physiologischer Kochsalzlösung, 100  $\mu\text{l}$  Testsubstanzlösung, 50  $\mu\text{l}$   $^{14}\text{C}$ -Sucrose (3.700 Bq) und 50  $\mu\text{l}$   $^3\text{H}$ -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5  $\mu\text{l}$  BIBU 52 (Endkonzentration: 30  $\mu\text{M}$ ) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei  $10000 \times g$  zentri-



fugiert und der Überstand abgezogen. 100 µl hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 µl 0,2N NaOH gelöst, 450 µl werden mit 2 ml Szintillator und 25 µl 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem  $^{14}\text{C}$ -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der  $^3\text{H}$ -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

## 2. Antithrombotische Wirkung:

### Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

### Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine  $EC_{50}$  bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest $IC_{50}$ [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation $EC_{50}$ [nM]
3	250	850
2(4)	160	180
7(3)	63	420
2	160	3.000
1	240	2.900

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen kondensierten Azepindderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1  $\mu$ g und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1  $\mu$ g bis 15 mg/kg Körpergewicht,

bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten,  $\alpha$ -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktivierter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsprodukte:Beispiel I

2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-thiazol-4-carbonsäureamid

---

4,9 g 2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-thiazol-4-carbonsäure werden in 20 ml Thionylchlorid eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Man dampft ein, nimmt mit 10 ml Dioxan auf und gießt auf eine Mischung aus 78 g Eis und 8 ml konz. Ammoniak. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 2,6 g (53 % der Theorie), Schmelzpunkt: 154-155°C R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:3)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-[(N'-tert.-Butyloxycarbonyl-hydrazino)-carbonyl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man arbeitet in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin. Schmelzpunkt: 127-129°C R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Beispiel II

4-(2-tert.-Butyloxycarbonyl-ethyl)-cyclohexan-thiocarbonsäureamid

---

In eine Mischung aus 13,3 g 4-(2-tert.-Butyloxycarbonyl-ethyl)-cyclohexan-carbonsäurenitril (cis/trans-Gemisch), 50 ml Pyridin und 7,2 ml Triethylamin wird eine Stunde lang Schwefelwasserstoffgas bei -5 bis 0°C eingeleitet (11,7 g). Man rührt 5 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur nach. Es werden weitere 24,0 g Schwefelwasserstoff eingeleitet, wobei man wie oben verfährt. Durch das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden lang Stickstoff geleitet, wonach man 500 ml Wasser zufügt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen werden eingedampft

und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essig-ester = 3:2).

Ausbeute: 2,9 g (19 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:2)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-thiobenzoessäure-amid

Schmelzpunkt: 121-123°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(2) 2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-thiazol-4-thiocarbonsäure-amid.

Schmelzpunkt: 154-155°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

### Beispiel III

4-(2-tert. Butyloxycarbonyl-ethyl)-cyclohexan-carbonsäurenitril

32,5 g 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexanon und 38,8 g Toluolsulfonylmethylisonitril werden in 250 ml Ethylenglycoldimethylether gelöst und portionsweise mit 39,6 g Kalium-tert.butylat versetzt. Man rührt 62 Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt mit Wasser, setzt 20 ml Eisessig zu, extrahiert mit Essigester und dampft die organischen Phasen ein. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 3:1).

Ausbeute: 12,4 g (30 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:1)

### Beispiel IV

4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexanon

100,0 g 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexanol (hergestellt durch Hydrierung von 3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure-methylester mit Wasserstoff unter Rhodium/Platin-Katalyse in Methanol) werden in 2600 ml Methylenchlorid gelöst. Man fügt

13,5 g Kaliumcarbonat und 114,8 g Natriumperjodat hinzu und versetzt mit 1,35 g Ruthenium-trichlorid-hydrat. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 6,8 g Kaliumcarbonat, 58,0 g Natriumperjodat und 1,35 g Ruthenium-trichlorid-hydrat zugegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Man versetzt mit 800 ml Isopropanol, filtriert den Niederschlag ab, wäscht die organische Phase mit Wasser und dampft sie ein. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert (Siedepunkt: 95-103°C/0,4 mbar).

Ausbeute: 90 g (91 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:1)

#### Beispiel V

7-Chloracetyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu einer Mischung aus 16,5 ml 1,2-Dichlorethan und 11 g Aluminiumchlorid werden unter Eiskühlung 3,4 ml Chloracetylchlorid zuge tropft. Zu der erhaltenen Suspension wird eine Lösung von 10 g 3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin so zugegeben, daß die Temperatur 20°C nicht übersteigt. Man rührt eine Stunde nach, gießt auf Eis/Salzsäure, fügt solange Methylenchlorid zu bis alle festen Bestandteile gelöst sind, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid. Die organischen Phase werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 13,0 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160-163°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3,7-bis-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Schmelzpunkt: 99-101°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

(2) 3-(4-Chloracetyl-phenyl)-propionsäure-ethylester  
Schmelzpunkt: 52-54°C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

#### Beispiel VI

##### 3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

5,1 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 3,8 ml Trifluoressigsäure-methylester versetzt. Man rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur, versetzt mit 60 ml Wasser und filtriert das Festprodukt ab.

Ausbeute: 7,8 g (93 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 76-78°C

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbonsäure

Man arbeitet unter Zusatz von Triethylamin.

Schmelzpunkt: 244-246°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4).

#### Beispiel VII

3-tert. Butyloxycarbonyl-7-[5-(trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)cyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

2,3 g 3-tert. Butyloxycarbonyl-7-(N-hydroxy-amidino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 2,5 g 4-trans-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexan-iminocarbon-säure-ethylester-hydrochlorid versetzt und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man dampft ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und Methylenchlorid und stellt mit 2N Zitronensäure sauer. Die organisch Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid erneut extrahiert. Die organischen Phasen werden

eingedampft und der Rückstand über Kieselgel gereinigt  
(Elutionsmittel: Methylenchlorid/Essigester = 100:3,5).  
Ausbeute: 0,34 g (9 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 113-116°C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 100:5)

#### Beispiel VIII

4-trans-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexan-iminocarbonsäure-  
ethylester-hydrochlorid

---

Über eine Lösung aus 9,9 g trans-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cy-  
clohexan-carbonsäurenitril, 30 ml Ether und 3,3 ml Ethanol wird  
unter Eiskühlung bis zur Sättigung Salzsäuregas geleitet. Man  
läßt 3 Tage bei 4°C und einen Tag bei -18°C stehen und dampft  
ein. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

#### Beispiel IX

3-tert.-Butyloxycarbonyl-7-(N-hydroxy-amidino)-2,3,4,5-tetrahy-  
dro-1H-3-benzazepin

---

Eine Mischung aus 2,3 g 3-tert.-Butyloxycarbonyl-7-cyano-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, 1,8 g Hydroxylamin-hydro-  
chlorid, 3,5 g Kaliumcarbonat und 30 ml Methanol wird 7 Stunden  
zum Rückfluß erhitzt. Man dampft ein, versetzt mit Wasser, ex-  
trahiert mit Essigester und dampft die organischen Phasen ein.  
Ausbeute: 2,4 g (92 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 100:5)

#### Beispiel X

3-tert.-Butyloxycarbonyl-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benz-  
azepin

---

Zu einer Suspension von 3,3 g 3-tert.-Butyloxycarbonyl-7-amino-  
carbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 15 ml Tetrahy-  
drofuran gibt man 2 ml Pyridin und dann unter Kühlung mit



Eis/Methanol in zwei Portionen 1,9 ml Trifluoressigsäureanhydrid. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur, dampft das Tetrahydrofuran ab, nimmt den Rückstand mit Essigester auf und wäscht mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid).

Ausbeute: 2,4 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 82-84°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-thiazol-4-carbonsäure-nitril

Schmelzpunkt: 88-90°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

#### Beispiel XI

3-tert.-Butyloxycarbonyl-7-aminocarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

---

9,9 g 3-tert.-Butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbonsäure und 6,3 g 1-Hydroxy-benztriazol-hydrat werden unter Rühren bei 40°C in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlung mit Eis/Methanol gibt man 7,7 g Dicyclohexylcarbodiimid zu. Nach 15 Minuten wird die Kühlung entfernt und noch 45 Minuten weitergerührt. Man fügt 11 ml konz. Ammoniak zu und rührt eine Stunde nach, versetzt mit Wasser und filtriert den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird nach dem Trocknen zwei Stunden mit Essigester verrührt. Das Festprodukt wird abfiltriert und erneut mit Essigester verrührt. Die Essigesterphase wird eingedampft. Eine weitere Fraktion erhält man, indem man die erste Essigesterphase eindampft, den Rückstand mit Essigester digeriert und die Essigesterphase eindampft.

Ausbeute: 8,6 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt 171-173°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,21 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige  
Natriumchloridlösung = 6:4)

### Beispiel XII

3-tert. Butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-  
7-carbonsäure

---

50,1 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbonsäure werden  
in einer Mischung aus 150 ml Wasser und 200 ml 2N Natronlauge  
gelöst, mit Eis/Methanol gekühlt, mit 52,8 g Di-tert. butylpyro-  
carbonat, gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran, und anschließend  
tropfenweise mit 152 ml 2N Natronlauge versetzt. Man rührt 30  
Minuten unter Kühlung und dann noch eine weitere Stunde. Das  
Tetrahydrofuran wird im Vakuum entfernt, die verbleibende Lö-  
sung mit 2N Zitronensäure angesäuert und mit tert. Butyl-methyl-  
ether extrahiert. Die organischen Phasen werden eingedampft.  
Ausbeute: 56,0 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 154-156°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,16 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige  
Natriumchloridlösung = 6:4)

### Beispiel XIII

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbonsäure

---

209,9 g 3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbon-  
säure werden in 810 ml halbkonzentrierter Salzsäure 24 Stunden  
zum Rückfluß erhitzt. Man kühlt mit Eiswasser und filtriert den  
Niederschlag ab.

Ausbeute 193,3 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: über 250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,78 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige  
Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel XIV3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbonsäure

Zu einer Suspension von 23,1 g 3,7-bis-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 640 ml 2,5N Natronlauge werden langsam 19,8 ml Brom zugetropft und dann noch eine Stunde weitergerührt. Ein ausgefallenes Festprodukt wird abfiltriert und das Filtrat mit tert. Butyl-methylether extrahiert. Nach Kühlung mit Eiswasser wird die wäßrige Phase mit 90 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei das Produkt ausfällt. Nach Zugabe von 3 ml Natriumbisulfit-Lösung wird der Niederschlag abfiltriert. Ausbeute: 17,6 g (76 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 229-231°C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

Beispiel XV3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

250,2 g 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin und 290 ml Acetanhydrid werden langsam zusammengegeben. Man rührt noch 30 Minuten nach, gießt auf Wasser und extrahiert mit Essigester. Der beim Eindampfen der organischen Phase verbleibende Rückstand wird mit Petrolether kristallin gerieben. Ausbeute: 304,5 g (95 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 65-67°C

Beispiel XVI2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-thiazol-4-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 6 aus 3-Brom-brenztraubensäure-hydrat und 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-thiobenzoessäure-amid.  
Schmelzpunkt: 184-185°C  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[4-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-thiazol-2-thiocarbonsäure-amid

Man arbeitet in Ethanol ohne Base.

Schmelzpunkt: 154-155°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester/Methylenchlorid = 4:1:1)

### Beispiel XVII

N-(2,2-bis-Ethoxy-ethyl)-N-[trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-N'-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-harnstoff

3,8 g 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) werden in 70 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei -10°C im Verlaufe von 30 Minuten mit einer Lösung von 3,9 g 2-Amino-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin in 90 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man läßt innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur kommen und rührt noch weitere 3,5 Stunden bei dieser Temperatur. Man fügt 7,0 g N-(2,2-bis-Ethoxy-ethyl)-trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexylamin in 10 ml Tetrahydrofuran zu und erhitzt 18 Stunden zum Rückfluß. Man engt ein, verteilt zwischen Methylenchlorid und Wasser und dampft die organische Phase ein. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9:1). Ausbeute: 8,0 g (70 % der Theorie), R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-N'-(2,2-bis-ethoxy-ethyl)-N-[trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-harnstoff  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Essigester)

- 51 -

(2) N-(2,2-bis-Ethoxy-ethyl)-N-[trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-N'-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-harnstoff

R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

### Beispiel XVIII

7-Hydrazinocarbonyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

6,2 g 7-[(N'-tert. Butyloxycarbonyl-hydrazino)-carbonyl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst, mit 10,3 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft ein; nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf und extrahiert mit Wasser, wobei man mit Natriumbicarbonatlösung neutral hält. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mit tert. Butylmethylether verrieben.

Ausbeute: 3,9 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 170-172°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Herstellung der Endprodukte:Beispiel 1

7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

Eine Mischung aus 0,4 g 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid, 0,36 ml Ameisensäure, 0,28 ml einer 37%igen wäßrigen Formaldehydlösung, 0,16 g Natriumbicarbonat und 1,6 ml Wasser wird 3 Stunden auf 65°C erwärmt. Man dampft ein, verrührt den Rückstand mit Wasser, säuert mit 2N Salzsäure auf pH 1 an und dampft erneut ein. Der Rückstand wird mit Wasser verrieben, abfiltriert und mit Wasser und Aceton gewaschen.

Ausbeute: 0,45 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 283-285°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,17 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige

Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.: C 58,64 H 7,42 N 5,95 Cl 8,28 S 6,81

Gef.: 58,49 7,48 5,98 7,95 6,66

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 1,5 HCl, x H<sub>2</sub>O, x 2 NaCl:

C 46,13 H 4,80 N 7,02 Cl 24,05

Gef.: 46,31 5,24 6,97 23,97

(2) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 354-360°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,21 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 2

7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

1,6 g 7-[2-[trans-4-(2-tert. Butyloxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in einer Mischung aus 10 ml halbkonzentrierter Salzsäure und 10 ml Eisessig 5 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Man engt ein, dampft mit Wasser nach und verreibt den Rückstand mit Wasser. Man filtriert ab und digeriert mit Aceton.

Ausbeute: 0,6 g (48 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 280-282°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0,26 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.: C 62,77 H 6,94 N 6,65 Cl 8,42 S 7,62

Gef.: 61,90 7,02 6,67 8,98 7,35

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Man geht vom entsprechenden Methylester aus.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,73 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.: C 59,60 H 5,91 N 9,48 Cl 15,99

Gef.: 59,97 6,14 9,56 15,86

(2) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

Man geht vom entsprechenden Isopropylester aus.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,24 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 1,1 HCl, x 1,3 H<sub>2</sub>O:

C 59,78 H 5,86 N 6,34 Cl 8,02 S 7,25

Gef.: 59,44 6,09 6,27 8,48 7,23

- 54 -

(3) 7-[5-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

Man geht aus von 3-tert. Butyloxycarbonyl-7-[5-[trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und arbeitet mit 3N Salzsäure/Dioxan 1:1.

Schmelzpunkt: über 250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.: C 62,14 H 6,95 N 10,35 Cl 8,73

Gef.: 61,82 7,05 10,18 8,96

(4) 1-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man arbeitet mit 3N Salzsäure.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(5) 1-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-3-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man verfährt analog (3)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(6) 1-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man verfährt analog (3)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(7) 2-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-hydrochlorid



- (8) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepindihydrochlorid
- (9) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1-methyl-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid
- (10) 7-[1-Benzyl-2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid
- (11) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1-(3-phenylpropyl)-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Beispiel 1

7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1-methyl-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid

0,78 g 7-[2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Man fügt 0,09 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Öl und nach 30 Minuten 28 g Methyljodid zu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt auf 150 ml Wasser extrahiert mit Essigester und dampft die organischen Phasen ein. Der Rückstand wird mit Essigester und bis zur sauren Reaktion mit wäßriger Zitronensäure versetzt. Man extrahiert mit Wasser und neutralisiert die wäßrigen Phasen mit Natriumbicarbonat. Man extrahiert mit Essigester, dampft die organische Phase ein, erhitzt den Rückstand mit einem Gemisch aus 5 ml halbkonzentrierter Salzsäure und 5 ml Eisessig und engt zur Trockene ein.

Ausbeute: 0,28 g (28 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,77 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Be <sub>r</sub> .	x 1,5	H <sub>2</sub> O	x 2,2	HCl:	C	58,03	H	6,53	N	8,46	Cl	15,70
Gef.				:		57,55		6,56		8,16		15,40

Beispiel 4

7-[2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

In eine Suspension von 1,2 g 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid in 15 ml Methanol werden bei 0 bis 5°C 0,42 ml Thionylchlorid getropft. Man rührt zunächst eine Stunde bei Raumtemperatur und erhitzt dann bis zur weitgehenden Auflösung des Niederschlages zum Rückfluß. Man dampft ein, verteilt den Rückstand zwischen Methylenchlorid und wäßriger Natriumbicarbonatlösung und dampft die organische Phase ein.

Ausbeute: 1,1 g (97 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,62 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 5

2-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-hydrochlorid

0,5 g 2-[2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-hydrobromid werden in 3 ml Methanol in der Wärme gelöst, mit 1 ml 4N Natronlauge versetzt und nach kurzem Erwärmen 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt 4 ml 1N Salzsäure zu und rührt 2 Stunden unter Eiskühlung. Das Produkt fällt hierbei aus.

Ausbeute: 0,2 g (50 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 305-308°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 1,1 HCl, x 0,3 H<sub>2</sub>O:

	C 53,98	H 5,14	N 9,44	Cl 8,76	S 14,40
Gef.:	54,04	5,20	9,32	8,68	13,51

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-2-thiazolyl]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin

Schmelzpunkt: 250-255°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber.: C 57,53 H 5,55 N 10,06 S 15,35

Gef.: 57,35 5,43 9,89 15,70

(2) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1,3,4-oxadiazol-5-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Man geht aus von 7-[2-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-1,3,4-oxadiazol-5-yl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Schmelzpunkt: über 265°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 2,4 H<sub>2</sub>O: C 61,12 H 7,77 N 10,18

Gef.: 61,45 7,34 10,25

(3) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Man verfährt analog (2).

(4) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Man verfährt analog (2).

(5) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Man verfährt analog (2).

(6) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Man verfährt analog (2).

- 58 -

(7) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(8) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-methylthio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(9) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(10) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(11) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(12) 7-Brom-8-[2-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(13) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-5-methyl-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(14) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(15) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-methylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(16) 7-Amino-8-[2-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(17) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(18) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-1,1-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(19) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(20) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-3-methoxy-phenyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(21) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1-methyl-4-imidazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(22) 7-[1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(23) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-methylsulfinyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(24) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(25) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-3-fluor-phenyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man verfährt analog (2).

(26) 7-[2-[3-Brom-4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Man verfährt analog (2).

(27) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-imidazolyl]-  
2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(28) 1-(6-n-Butyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-  
2-yl)-3-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-  
on

(29) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1,3,4-thiadia-  
zol-5-yl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(30) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1,3,4-thidiazol-5-yl]-  
3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(31) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-  
8-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(32) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-  
3,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(33) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-  
3-methyl-8-methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(34) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-  
3-methyl-8-methylthio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(35) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-  
3-methyl-8-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(36) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-  
8-fluor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(37) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-  
8-chlor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

- (38) 7-Brom-8-[2-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (39) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-5-methyl-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (40) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-dimethylamino-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (41) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-8-methylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (42) 7-Amino-8-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (43) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (44) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (45) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-1,3-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (46) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-3-methoxy-phenyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (47) 7-[1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-pyrazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (48) 7-[1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
- (49) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-8-methylsulfinyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(50) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(51) 7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-3-fluor-phenyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(52) 7-[2-[3-Brom-4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(53) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-2-fluor-phenyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

(54) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-2-methyl-phenyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

(55) 7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1,3,4-oxadiazol-5-yl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(56) 1-(4-Carboxymethyloxy-phenyl)-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

(57) 1-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-3-(1,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-imidazo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

(58) 1-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-3-(1,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-imidazo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

(59) 3-n-Butyl-7-[2-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(60) 3-Allyl-7-[2-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(61) 3-Benzyl-7-[2-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin



(62) 1-(6-Allyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-3-[trans-4-(2-carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on

(63) 1-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-cyclopropylmethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

#### Beispiel 6

7-[2-[trans-4-(2-tert. Butyloxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

---

Zu einer Suspension von 1,2 g 7-Chloracetyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 1,0 g 4-(2-tert. Butyloxycarbonyl-ethyl)-cyclohexan-thiocarbonsäureamid (cis/trans-Gemisch) in 6 ml Isopropanol werden 0,31 g Natriumbicarbonat gegeben. Man erhitzt 2 Stunden zum Rückfluß, dampft ein, verrührt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Organischen Phasen werden eingedampft und der Rückstand über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 7:3). Ausbeute: 1,8 g (91 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-[2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-imidazolyl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man geht aus von 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-benzamidin-hydrochlorid und arbeitet in Dioxan mit Natriumcarbonat.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:3)

(2) 7-[2-[4-(2-Isopropyloxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
Man arbeitet ohne Basenzusatz.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

(3) 2-[2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-4-thiazolyl]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-hydrobromid  
Man geht aus von 4-Brom-1-methyl-hexahydro-azepin-5-on und 2-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-thiazol-4-thiocarbon-säureamid.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 2-[4-[4-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2-thiazolyl]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-hydrobromid  
Ausgangsmaterialien analog (3), man verwendet Ethanol ohne Base und erhitzt 60 Stunden unter Rückfluß.

Schmelzpunkt: 80-82°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

#### Beispiel 7

1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

0,8 g 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-3H-imidazol-2-on werden in 15 ml Methanol in Gegenwart von 0,3 g 10%iger Palladium/Kohle bei Raumtemperatur 8,5 Stunden mit Wasserstoff von 3 bar behandelt. Die nach dem Abfiltrieren des Katalysators verbleibende Lösung wird eingedampft.

Ausbeute: 0,75 g (93 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-3-[trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man arbeitet unter Zusatz von 6 % 1N Salzsäure.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,29 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

- 65 -

(2) 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Man verfährt wie unter (1) unter Verwendung desselben Ausgangsmaterials.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(3) 1-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Man arbeitet mit einem 1:1-Gemisch aus Methanol und 2N Salzsäure bei 50°C. Nach dem Einengen erhitzt man mit 3N Salzsäure 3 Stunden auf dem Dampfbad.

Schmelzpunkt: 286-290°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Ber. x 1,4 H <sub>2</sub> O:	C 47,60	H 6,95	N 11,10	Cl 14,05
Gef.:	47,55	6,96	11,09	14,44

### Beispiel 8

1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-3H-imidazol-2-on

3,0 g N-(2,2-bis-Ethoxy-ethyl)-N-[trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-N'-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-harnstoff und 6 g Pyridin-hydrochlorid werden 20 Minuten bei einer Badtemperatur von 150°C gerührt. Man verteilt zwischen Methylenchlorid und gesättigter Kaliumcarbonatlösung und engt die organische Phase ein. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol = 4:1).

Ausbeute: 0,85 g (35 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 (Reversed-Phase-Platte RP8; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-3-[trans-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-3H-imidazol-2-on

Man arbeitet in Methylenchlorid unter Zusatz von Trifluoressigsäure.

Schmelzpunkt: 186-188°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,27 (Kieselgel; Essigester)

(2) 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 124-125°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

#### Beispiel 9

7-[2-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexyl]1,3,4-oxadiazol-5-yl]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

1,7 g 7-Hydrazinocarbonyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 1,9 g trans-4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-cyclohexaniminocarbonsäure-ethylester-hydrochlorid versetzt und 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man dampft ein, verteilt zwischen Methylenchlorid und Wasser und säuert mit 2N Zitronensäure an. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Essigester = 9:1).

Ausbeute: 1,7 g (63 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 135-137°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 10

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 1,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 11

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 12

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 13

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5)

zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

#### Beispiel 14

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

---

##### Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

##### Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

#### Beispiel 15

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

---

##### Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

- 70 -

**Herstellung:**

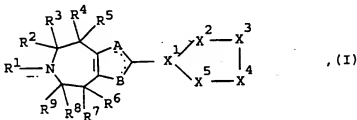
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.



Patentansprüche

## 1. Kondensierte Azepinderivate der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Amidinogruppe,

eine Carbonylgruppe, die durch ein Wasserstoffatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy-, Arylalkoxy-, Allyloxy- oder R<sup>10</sup>-CO-O-(R<sup>11</sup>CR<sup>12</sup>)-O-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sup>10</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe,

R<sup>11</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

R<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

- 72 -

R<sup>2</sup> bis R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppen oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> zusammen und/oder R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> zusammen jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -CR<sup>13</sup>=CR<sup>14</sup>-, -N=CR<sup>15</sup>-, -O-, -S-, -N=, =CR<sup>15</sup>- oder -NR<sup>16</sup>-Gruppe, wobei

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfanyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylcarbonylaminogruppen,

R<sup>15</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe und

R<sup>16</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellen,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> und X<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -CR<sup>17</sup>-, -O-, -S-, -N=, -NR<sup>18</sup>-, -CO- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sup>19</sup>-Gruppe ersetzt sein kann, oder in der eine Ethylengruppe durch eine -CO-NR<sup>20</sup>- oder -NR<sup>20</sup>-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R<sup>19</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe und

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, in denen eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein können und eines der Stickstoffatome statt an ein Wasserstoffatom auch an den Rest Y<sup>2</sup> gebunden sein kann, sofern dieser nicht eine Bindung bedeutet oder nicht mit einem Heteroatom oder einer Carbonylgruppe an den Rest Y<sup>1</sup> anschließt, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Gruppen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Piperazinylengruppe, in der jeweils eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder, wenn Y<sup>2</sup> eine cyclische Iminogruppe darstellt, auch eine Carbonylalkylengruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Carbonylgruppe jeweils an das Stickstoffatom der cyclischen Iminogruppe der Gruppe Y<sup>2</sup> gebunden ist,

Y<sup>2</sup> eine Bindung,

eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinyldgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R<sup>21</sup> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxy-carbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom, welches mit einem Kohlenstoffatom des Restes Y<sup>1</sup> verknüpft ist, ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinyllgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch eine  $\text{HNR}^{21}$ - oder N-(Alkyl)- $\text{NR}^{21}$ -Gruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenteil, wobei  $\text{R}^{21}$  wie vorstehend definiert ist,

oder auch eine über den Rest W mit dem Rest  $\text{Y}^1$  verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-,  $\text{-NR}^{19}$ -,  $\text{-NR}^{20}\text{-CO-}$  oder  $\text{-CO-NR}^{20}$ -Gruppe darstellt, wobei  $\text{R}^{19}$  und  $\text{R}^{20}$  wie eingangs definiert sind und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinyllgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch eine  $\text{-HNR}^{21}$ - oder N-(Alkyl)- $\text{NR}^{21}$ -Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und  $\text{R}^{21}$  wie vorstehend definiert ist, und

$\text{Y}^3$  eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine  $\text{R}^{22}\text{O}$ -Gruppe substituiert ist, wobei

$\text{R}^{22}$  eine Cycloalkyl- oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, in denen jeweils die Cycloalkylgruppe durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe, durch eine Alkylgruppe und durch 1 bis 3 Methylgruppen substituiert und zusätzlich eine Methylengruppe in einem 4 bis 8-gliedrigen Cycloalkylteil durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkyliminogruppe ersetzt sein kann,

- 76 -

eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkylphosphono-, O,O'-Dialkylphosphono-, Tetrazol-5-yl- oder  $R^{23}CO-O-CHR^{24}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei

$R^{23}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$R^{24}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der andere der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $-CR^{17}=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$ ,  $-NR^{18}$ -,  $-CO-$  oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe, wobei  $R^{17}$  und  $R^{18}$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe bedeuten, daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens einem der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  eine  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{18}$ -Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine  $-CR^{13}=CR^{14}$ -Gruppe darstellt,  $-X^1-X^2-X^3$ - oder  $-X^1-X^5-X^4$ - keine  $>N-CO-N(Y^1-Y^2-Y^3)$ -Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest  $Y^3$  und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch  $R^{25}$  monosubstituiert, durch  $R^{26}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R^{25}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R^{26}$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R<sup>25</sup> eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

R<sup>26</sup> eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste R<sup>26</sup> sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylanteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch R<sup>25</sup> monosubstituiert, durch R<sup>26</sup> mono- oder disubstituiert oder durch R<sup>25</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>26</sup> monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylanteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NR<sup>20</sup>-Gruppe ersetzt sein können, wobei R<sup>20</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, und zusätzlich die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder

am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können, zu verstehen ist,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

2. Kondensierte Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Arylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Amidinogruppe,

eine Carbonylgruppe, die durch ein Wasserstoffatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Allyl-, Alkoxy-, Arylmethoxy- oder R<sup>10</sup>-CO-O-(R<sup>11</sup>CR<sup>12</sup>)-O-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sup>10</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe,



R<sup>11</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

R<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sup>2</sup> bis R<sup>9</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl- oder Arylalkylgruppen oder

R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> zusammen und/oder R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> zusammen jeweils weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -CR<sup>13</sup>=CR<sup>14</sup>-, -O-, -S-, -N=, =CR<sup>15</sup>- oder -NR<sup>16</sup>-Gruppe, wobei

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylcarbonylaminogruppen,

R<sup>15</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe und

R<sup>16</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellen,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> und X<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -CR<sup>17</sup>-, -O-, -S-, -N=, -NR<sup>18</sup>-, -CO- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $Y^3-Y^2-Y^1-C<$  oder  $Y^3-Y^2-Y^1-N<$  Gruppe, wobei

$Y^1$  eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $-NR^{19}$ -Gruppe ersetzt sein kann, oder in der eine Ethylengruppe durch eine  $-CO-NR^{20}$ - oder  $-NR^{20}-CO$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R^{19}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe und

$R^{20}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, in denen eine oder zwei  $-CH=N$ -Gruppen jeweils durch eine  $-CO-NH$ -Gruppe ersetzt sein können, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Gruppen zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine  $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Piperazinylengruppe, in der jeweils eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder, wenn  $Y^2$  eine cyclische Iminogruppe darstellt, auch eine Carbonylalkylengruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Carbonylgruppe jeweils an das Stickstoffatom der cyclischen Iminogruppe der Gruppe  $Y^2$  gebunden ist,

$Y^2$  eine Bindung,

eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino- oder Arylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine  $HNR^{21}$ - oder  $N-(Alkyl)-NR^{21}$ -Gruppe substituiert sein kann, wobei

$R^{21}$  eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine  $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom, welches mit einem Kohlenstoffatom des Restes  $Y^1$  verknüpft ist, ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino- oder Arylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituierte Cycloalkylen-Gruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenteil, wobei R<sup>21</sup> wie vorstehend definiert ist,

oder auch eine über den Rest W mit dem Rest Y<sup>1</sup> verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NR<sup>19</sup>-, -NR<sup>20</sup>-CO- oder -CO-NR<sup>20</sup>-Gruppe darstellt, wobei R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> wie eingangs definiert sind und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino- oder Arylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine -HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R<sup>21</sup> wie vorstehend definiert ist, und

Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R<sup>22</sup>O-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sup>22</sup> eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, in denen jeweils die Cycloalkylgruppe durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Dialkylaminogruppe, durch eine Alkylgruppe und durch 1 bis 3 Methylgruppen substituiert und zusätzlich eine Methylengruppe in einem 4 bis 7-gliedrigen Cycloalkylteil durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkyliminogruppe ersetzt sein kann, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 11 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

eine Phosphono-, O-Alkylphosphono-, O,O'-Dialkylphosphono-, Tetrazol-5-yl- oder  $R^{23}CO-O-CHR^{24}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei

$R^{23}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$R^{24}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der andere der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $-CR^{17}=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$ ,  $-NR^{18}-$ ,  $-CO-$  oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe, wobei  $R^{17}$  und  $R^{18}$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe bedeuten, daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens einem der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  eine  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{18}-$  Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine  $-CR^{13}=CR^{14}$ -Gruppe darstellt,  $-X^1-X^2-X^3$ - oder  $-X^1-X^5-X^4$ - keine  $>N-CO-N(Y^1-Y^2-Y^3)$ -Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest  $Y^3$  und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch  $R^{25}$  monosubstituiert, durch  $R^{26}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R^{25}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R^{26}$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R^{25}$  eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppe und

R<sup>26</sup> eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste R<sup>26</sup> sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylanteilen eine Phenylengruppe die jeweils durch R<sup>25</sup> monosubstituiert, durch R<sup>26</sup> mono- oder disubstituiert oder durch R<sup>25</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>26</sup> monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylanteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

3. Kondensierte Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Arylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch ein Wasserstoffatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy-, Arylmethoxy- oder  $R^{10}$ -CO-O- ( $R^{11}CR^{12}$ )-O-Gruppe substituiert ist, wobei

$R^{10}$  eine Alkylgruppe,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

$R^{12}$  ein Wasserstoffatom darstellen,

$R^2$  bis  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkyl- oder Arylalkylgruppen oder

$R^2$  und  $R^4$  zusammen und/oder  $R^6$  und  $R^8$  zusammen jeweils weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine -O-, -S-, -N-,  $=CR^{15}$ - oder  $-NR^{16}$ -Gruppe oder einer der Reste A oder B auch eine  $-CR^{13}=CR^{14}$ -Gruppe, wobei

einer der Reste  $R^{13}$  oder  $R^{14}$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder Alkylcarbonaminogruppen und

der andere der Reste  $R^{13}$  oder  $R^{14}$  ein Wasserstoffatom,

$R^{15}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe und

$R^{16}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylalkylgruppe darstellen,

$X^1$  eine  $>C=$  oder  $>N-$  Gruppe,

$X^2$  und  $X^5$ , die gleich oder verschieden sein können, eine  $-CR^{17}=$ , -O-, -S-, -N-,  $-NR^{18}$ -, -CO- oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N<-Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine Alkylengruppe,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder, wenn Y<sup>2</sup> eine cyclische Iminogruppe darstellt, auch eine Carbonylalkylengruppe, wobei die Carbonylgruppe jeweils an das Stickstoffatom der cyclischen Iminogruppe der Gruppe Y<sup>2</sup> gefunden ist,

Y<sup>2</sup> eine Bindung,

eine Alkylengruppe, die durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Amino-, Aryl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei



R<sup>21</sup> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom, welches mit einem Kohlenstoffatom des Restes Y<sup>1</sup> verknüpft ist, ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylenteil,

oder auch eine über den Rest W mit dem Rest Y<sup>1</sup> verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NR<sup>20</sup>-CO- oder -CO-NR<sup>20</sup>-Gruppe darstellt, wobei

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Amino-, Aryl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, -HNR<sup>21</sup>- oder N-(Alkyl)-NR<sup>21</sup>-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R<sup>21</sup> wie vorstehend definiert ist, und

$Y^3$  eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Arylalkoxy- oder  $R^{22}O$ -Gruppe substituiert ist, wobei

$R^{22}$  eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil darstellt,

eine Phosphono-, O-Alkylphosphono- oder  $R^{23}-O-CHR^{24}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei

$R^{23}$  eine Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und

$R^{24}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der andere der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $-CR^{17}=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $=N-$ ,  $-NR^{18}-$  oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe bedeuten; wobei  $R^{17}$  und  $R^{18}$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens zwei der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste  $X^2$  bis  $X^5$  eine  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{18}$ -Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine  $-CR^{13}=CR^{14}$ -Gruppe darstellt,  $-X^1-X^2-X^3$ - oder  $-X^1-X^5-X^4$ - keine  $>N-CO-N(Y^1-Y^2-Y^3)$ -Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest  $Y^3$  und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch  $R^{25}$  monosubstituiert, durch  $R^{26}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R^{25}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R^{26}$  mono- oder di-

substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R<sup>25</sup> eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppe und

R<sup>26</sup> eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellen, wobei zwei Reste R<sup>26</sup> sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylen-Gruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylenedioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylanteilen eine Phenylengruppe die jeweils durch R<sup>25</sup> monosubstituiert, durch R<sup>26</sup> mono- oder disubstituiert oder durch R<sup>25</sup> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sup>26</sup> monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylanteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

4. Kondensierte Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclopropylmethyl- oder Benzylgruppe,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> bis R<sup>9</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen,

A eine -N= oder -CH=CR<sup>14</sup>-Gruppe, wobei

R<sup>14</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen darstellt,

B eine -O-, -S-, -CH- oder -NR<sup>16</sup>-Gruppe, wobei

R<sup>16</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt,

X<sup>1</sup> eine >C= oder >N- Gruppe,

X<sup>2</sup> und X<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, eine -CR<sup>17</sup>=, -O-, -S-, -N=, -CO- oder -(R<sup>17</sup>CR<sup>18</sup>)-Gruppe, wobei

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und

R<sup>18</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellen,

einer der Reste X<sup>3</sup> oder X<sup>4</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine gegebenenfalls durch ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe oder eine Cyclohexylengruppe,

Y<sup>2</sup> eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom mit Y<sup>1</sup> verknüpft ist, und

Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist, darstellen,

- 91 -

und der andere der Reste  $X^3$  oder  $X^4$  eine  $-CR^{17}=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$ ,  $-NR^{18}$ - oder  $-(R^{17}CR^{18})$ -Gruppe, wobei  $R^{17}$  und  $R^{18}$  wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe bedeuten, daß

das im Ring befindliche Atom von mindestens zwei der Reste  $X^1$  bis  $X^5$  ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste  $X^2$  bis  $X^5$  eine  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{18}$ -Gruppe darstellt und,

falls A oder B eine  $-CH=CR^{14}$ -Gruppe darstellt,  $-X^1-X^2-X^3$ - oder  $-X^1-X^5-X^4$ - keine  $>N-CO-N(Y^1-Y^2-Y^3)$ -Gruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest  $Y^3$  und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

5. Kondensierte Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Benzylgruppe,

$R^2$  bis  $R^9$  jeweils ein Wasserstoffatom,

A eine  $-N=$  oder  $-CH=CH$ -Gruppe,

B eine  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $=CH$ -Gruppe,

$X^1$  eine  $>C=$  oder  $>N$ -Gruppe,

X<sup>2</sup> eine -O-, -S-, -N= oder -CO-Gruppe,

X<sup>3</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< oder Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, wobei

Y<sup>1</sup> eine Phenylen- oder Cyclohexylengruppe,

Y<sup>2</sup> eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, darstellen,

X<sup>4</sup> eine -O-, -S-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -N=, -CH= oder -CH<sub>2</sub>-Gruppe und

X<sup>5</sup> eine -CH=, -O-, -S-, -N= oder -CH<sub>2</sub>-Gruppe bedeuten,

das im Ring befindliche Atom von mindestens zwei der Reste X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> ein Kohlenstoffatom ist,

maximal einer der Reste X<sup>2</sup> bis X<sup>5</sup> eine -O-, -S-, -NH- oder -NCH<sub>3</sub>-Gruppe darstellt und,

falls A eine -CH=CH-Gruppe darstellt, -X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>- keine >N-CO-N(Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>)-Gruppe darstellt,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest Y<sup>3</sup> und dem Stickstoffatom des Azepinteils mindestens 11 Bindungen beträgt,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin,

7-[2-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-4-thiazolyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin,

1-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-oxazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on,

7-[2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1-methyl-4-imidazolyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und

1-[trans-4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-3-(6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-imidazolidin-2-on

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

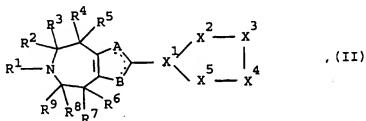
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der kondensierten Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und Y<sup>3</sup> eine Carboxylgruppe darstellt oder Y<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



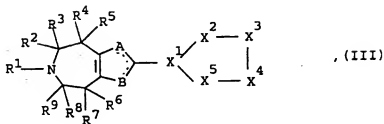
in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß Y<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und R<sup>1</sup> einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder R<sup>1</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und Y<sup>3</sup> eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und Y<sup>3</sup> eine Carboxylgruppe darstellt oder Y<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>1</sup> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist und/oder einer der Reste X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> oder X<sup>5</sup> eine -NR<sup>18</sup>-Gruppe, in der R<sup>18</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe darstellt, bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel





in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom und/oder mindestens einer der Reste X<sup>2</sup>, X<sup>4</sup> oder X<sup>5</sup> eine -NH-Gruppe darstellt,

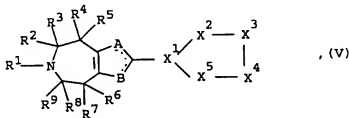
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>a</sup> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R<sup>1</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt und Z<sup>1</sup> eine nukleophile Austrittsgruppe oder Z<sup>1</sup> zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R<sup>a</sup> ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R<sup>22</sup>O-Gruppe substituiert ist, wobei R<sup>22</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 96 -

in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß Y<sup>3</sup> eine Carboxylgruppe darstellt, oder deren Ester

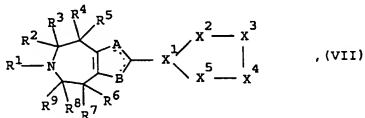
mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R<sup>b</sup> die für R<sup>22</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt sowie eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe, in welcher der Arylteil wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, darstellt, umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y<sup>3</sup> eine Carbonylgruppe darstellt, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe, in der der Arylteil wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, durch eine R<sup>22</sup>O- oder R<sup>23</sup>CO-O-CHR<sup>24</sup>-O-Gruppe substituiert ist, wobei R<sup>22</sup> bis R<sup>24</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der

A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und X<sup>1</sup> bis X<sup>5</sup> mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß Y<sup>3</sup> eine Carboxylgruppe darstellt,

- 97 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

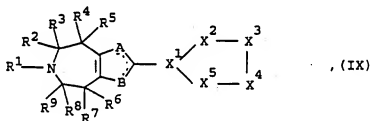


in der

$R^b$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Arylalkylgruppe, in der der Arylteil wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine  $R^{22}$ - oder  $R^{23}CO-O-CHR^{24}$ -Gruppe, wobei  $R^{22}$  bis  $R^{24}$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, und

$Z^2$  eine nukleophile Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $X^1$  ein Stickstoffatom,  $X^2$  eine Carbonylgruppe,  $X^3$  eine  $Y^3-Y^2-Y^1-N<$  Gruppe,  $X^4$  und  $X^5$  jeweils eine  $-R^{17}CH-$  Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

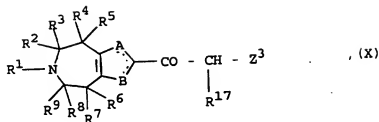


in der

A, B und  $R^1$  bis  $R^9$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

$X^1$  ein Stickstoffatom,  $X^2$  eine Carbonylgruppe,  $X^3$  eine  $Y^3-Y^2-Y^1-N<$  Gruppe,  $X^4$  und  $X^5$  jeweils eine  $-R^{17}C-$  Gruppe darstellen, hydriert wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $X^1$  eine  $>C=$  Gruppe,  $X^2$  ein Stickstoffatom,  $X^3$  eine  $Y^3-Y^2-Y^1-C<$  Gruppe,  $X^4$  ein Schwefelatom und  $X^5$  eine  $-CR^{17}=$  Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



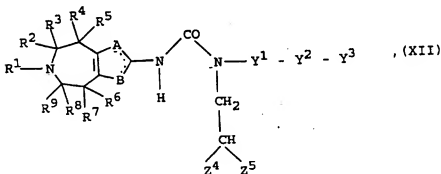
in der  
 A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> und R<sup>17</sup> wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und  
 Z<sup>3</sup> eine nukleophile Austrittsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
 Y<sup>1</sup> bis Y<sup>3</sup> wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X<sup>1</sup> ein Stickstoffatom, X<sup>2</sup> eine Carbonylgruppe, X<sup>3</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-N< Gruppe, X<sup>4</sup> und und X<sup>5</sup> jeweils eine -CR<sup>17</sup>= Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

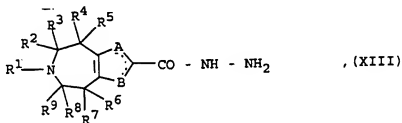


in der  
 A, B, R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup>, Y<sup>1</sup> bis Y<sup>3</sup> und R<sup>17</sup> wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und  
 Z<sup>4</sup> und Z<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, nukleophile Austrittsgruppen oder

- 99 -

Z<sup>4</sup> und Z<sup>5</sup> zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert wird oder

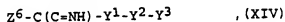
h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X<sup>1</sup> eine >C= Gruppe, X<sup>2</sup> ein Sauerstoffatom, X<sup>3</sup> eine Y<sup>3</sup>-Y<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>-C< Gruppe, X<sup>4</sup> und X<sup>5</sup> jeweils ein Stickstoffatom darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B und R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup> wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Y<sup>1</sup> bis Y<sup>3</sup> wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z<sup>6</sup> eine nukleophile Austrittsgruppen bedeutet, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung hydrolysiert wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/EP 95/02983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D498/04 C07D513/04  
 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol)  
 IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP, A, 0 612 741 (THOMAE) 31 August 1994 see the whole document RN 163067-21-8, 1-Imidazolidinehexanoic acid, 2-oxo-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-, monohydrochloride RN 163066-46-4, .beta.-Alanine, N-[1-oxo-3-[2-oxo-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-1-imidazolidinyl]propyl]- ---	1-11
A	EP, A, 0 528 369 (THOMAE) 24 February 1993 see the whole document ---	1-11
A	EP, A, 0 503 548 (THOMAE) 16 September 1992 see the whole document -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 1995

Date of mailing of the international search report

22. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentkan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340 2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fac. (+ 31-70) 340 3016

Authorized officer

Kissler, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02983

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0612741	31-08-94	DE-A-	4305388	25-08-94
		DE-A-	4332168	23-03-95
		AU-B-	5632494	25-08-94
		CA-A-	2116068	23-08-94
		CN-A-	1099755	08-03-95
		CZ-A-	9400374	15-12-94
		FI-A-	940806	23-08-94
		JP-A-	6256343	13-09-94
		NO-A-	940595	23-08-94
-----				
EP-A-0528369	24-02-93	DE-A-	4127404	25-02-93
		AU-B-	654372	03-11-94
		AU-A-	2111992	25-02-93
		JP-A-	6025227	01-02-94
		NZ-A-	243991	27-04-95
		US-A-	5455348	03-10-95
-----				
EP-A-0503548	16-09-92	DE-A-	4107857	17-09-92
		AU-B-	654340	03-11-94
		AU-B-	1280392	17-09-92
		JP-A-	4368372	21-12-92
		NZ-A-	241928	27-06-94
		US-A-	5276049	04-01-94
		ZA-A-	9201804	13-09-93
-----				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: alles Aktenzeichen

PCT/EP 95/02983

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSBEGRIFFES  
 IPK 6 C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D498/04 C07D513/04  
 A61K31/55

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationsystem und Klassifikationsymbole)  
 IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	EP, A, 0 612 741 (THOMAE) 31. August 1994 siehe das ganze Dokument RN 163067-21-8, 1-Imidazolidinehexanoic acid, 2-oxo-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-, monohydrochloride RN 163066-46-4, .beta.-Alanine, N-[1-oxo-3-[2-oxo-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-1-imidazolidinyl]propyl]-	1-11
A	EP, A, 0 528 369 (THOMAE) 24. Februar 1993 siehe das ganze Dokument	1-11
A	EP, A, 0 503 548 (THOMAE) 16. September 1992 siehe das ganze Dokument	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu einzeichnen

☒ Siehe Anhang Patentanfrage

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht übereinstimmt, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. November 1995

Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts

22. II. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.O. Box 1818, 1200 Brussels  
 Tel.: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-1016  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Kissler, B



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inventar des Aktenzeichens

PCT/EP 95/02983

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0612741	31-08-94	DE-A- 4305388	25-08-94
		DE-A- 4332168	23-03-95
		AU-B- 5632494	25-08-94
		CA-A- 2116068	23-08-94
		CN-A- 1099755	08-03-95
		CZ-A- 9400374	15-12-94
		FI-A- 940806	23-08-94
		JP-A- 6256343	13-09-94
		NO-A- 940595	23-08-94
EP-A-0528369	24-02-93	DE-A- 4127404	25-02-93
		AU-B- 654372	03-11-94
		AU-A- 2111992	25-02-93
		JP-A- 6025227	01-02-94
		NZ-A- 243991	27-04-95
		US-A- 5455348	03-10-95
EP-A-0503548	16-09-92	DE-A- 4107857	17-09-92
		AU-B- 654340	03-11-94
		AU-B- 1280392	17-09-92
		JP-A- 4368372	21-12-92
		NZ-A- 241928	27-06-94
		US-A- 5276049	04-01-94
		ZA-A- 9201804	13-09-93

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.